

Aus der Kinderklinik der Universität München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Professor Dr. K. Betke

Klinischer und immunochemischer BEITRAG
zum Verlauf von Immunmangel-Krankheiten
im Kindesalter

Inaugural Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Konstantinos Iordanidis
aus
Kavalla/Griechenland
München 1977

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Dr. K.D. Tympner
Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Betke
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Okt. 1977



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A	Einleitung	1
B	Einteilung der IMMUNMANGELKRANKHEITEN bei Kindern	8
C	Kasuistik	10
I.	Transitorische protrahierte Hypogammaglobu- linämie (verzögerte Reifung)	10
II.	Defektdysproteinämien im Immunglobulin-System (Dysgammaglobulinämien)	11
1.	Dysgammaglobulinämie Typ I (Gam)	11
2.	Dysgammaglobulinämie Typ II (gaM)	13
3.	Dysgammaglobulinämie Typ III (gAM)	17
4.	Dysgammaglobulinämie Typ IV (GaM)	17
5.	Dysgammaglobulinämie Typ V. (GAm)	21
6.	Dysgammaglobulinämie Typ VI (GAM)	22
7.	Dysgammaglobulinämie Typ VII (gAm)	22
III.	Geschlechtsgebundene infantile Agammaglobu- linämie (BRUTON)	24
IV.	Schwere kombinierte (humoralen und zellulären) Immunmangel	29
V.	WISKOTT-ALDRICH-SYNDROM	34
D	Ergebnisse	38
E	Diskussion	43
F	Literatur	48
G	Lebenslauf	55

A Einleitung

BARANDUM und Mitarbeiter (2) bezeichneten das Antikörpermangel-Syndrom als das Unvermögen des Organismus humorale Immunantikörper zu bilden.

Bei Immundefizienzen ist die Bildung humoraler und zellulärer oder beider Faktoren der Immunität gestört. Die Folgen sind häufige rezidivierende bakterielle Infektionen. Virusbedingte Infektionen und Kinderkrankheiten (Masern, Röteln) werden im allgemeinen von humoralen Formen der Immundefizienz komplikationslos überstanden.

Im Beobachtungszeitraum von 1967- 1972 wurden in der Kinderklinik der Universität München bei einer jährlichen stationären Betreuung von etwa 3000 Kindern insgesamt 126 Immundefekte diagnostiziert und behandelt, das sind jährlich durchschnittlich 0,7% aller Patienten. Dabei handelte es sich in erster Linie um humorale Defekte.

Die Tabelle 1 Seite 2 zeigt die einzelnen Diagnosen der Immundefizienzen. Wichtige Hinweise geben Familien- und Eigenanamnese, sowie Blut- und Knochenmarkuntersuchungen, Röntgenaufnahmen, bakteriologische und patho-histologische Befunde.

Eiweißelektrophorese, Immunelektrophorese, quantitative Bestimmungen der IgG, IgA, IgM und Bestimmungen der Antikörper führen zur Diagnose humoraler Immundefekt.

Hautteste und Lymphozyten-Transformation tragen zur Diagnosestellung zellulärer Immundefekte bei.

Die Einteilung der Immundefizienzen nach verschiedenen klinischen und biochemischen Gesichtspunkten zeigen die Tabellen 2 und 2a Seite 3 und 4.

Für die Einteilung ist wichtig:

- ob der Immunmangel angeboren oder erworben ist,
- in welchem Alter die ersten Krankheitszeichen auftreten,
- ob die Störung humoral, zellulär oder kombiniert ist.

Die Abwehrmechanismen des Menschen und ihr Zusammenwirken zeigt Tabelle 3 Seite 5.

DIAGNOSTIK BEI IMMUNDEFIZIENZENANAMNESE

Eigenanamnese: Frühgeburt, Geburtsgewicht, Gewichtskurve, Dystrophie, Infektionen, Diarrhoe, Impfungen, Ekzeme, Tetanie
 Familienanamnese: Konsanguinität, Infektionen, Todesfälle im Säuglingsalter

BLUTBILD

Anaemie, Leukozyten, Granulozyten, Lymphozyten, Eosinophile, Thrombozyten

KNOCHENMARK

Plasmazellen

GERINNUNGSSTATUSSERUM

Ges. E., Na, K, Cl, Ca, PO_4

SCHWEISSIONTOPHORESERÖNTGEN

1. Thorax (ap.seitl.)
(Pneumonie, Thymus)
2. Schädel (seitl.)
(adenoide Vegetationen)
3. Abdomen (Übersicht)
(Milzschatten)
4. Magen-Darm-Passage
(Lymphangiektasie)

BAKTERIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Haut, Rachen, Stuhl, Urin

PATHO-HISTOLOGIE

Rectum-, Dünndarmschleimhaut, Lymphknoten

1. Plasmazellen
2. Ig-Nachweis

UNSPECIFISCHE IMFEKTABWEHR

C-reaktives Protein, Komplementaktivität, bakterizide Serumaktivität

PHAGOZYTOSE

1. NBT-Test
2. Bakterienabtötungs-Test
3. Hefe-, Latex-Ph.

HUMORALE IMMUNITÄT

1. Eiweißelphor.
2. Immunelphor.
 - a) polyvalentes AS
 - b) monospezif. AS
3. Quantitative Bestimmung der IgG, IgA, IgM, IgE, IgD
4. AK gegen Ig
5. AK gegen Leukozyten
6. AK: Isoaggl., ASE., E. coli (Misch)
7. Vor und nach Impfung DT, Polio (abgetötet)

ZELLULÄRE IMMUNITÄT VOMVERZÖGERTEN TYP

1. Hauttest: Tuberkulin
Streptokinase-Streptodornase
Candida albicans
(DNCE - Test)
2. Lymphozyten Transformation (PHA)

BLUTGRUPPENBESTIMMUNGCHROMOSOMENANALYSE

Anomlien, Chimärismus

GEWEBETYPISIERUNG

HL-A, Mixed leucocyte culture

UNTERSUCHUNG DER FAMILIE

Tabelle: 1 Diese Tabelle zeigt die verschiedenen Untersuchungsmethoden, die zur Diagnose der Immundefizienzen führen.

EINTEILUNG DER IMMUNMANGELZUSTÄNDE NACH VERSCHIEDENEN GESICHTSPUNKTEN

I. 1. angeborene Antikörpermangelzustände
primäre Immundefizienzen

2. erworbene Antikörpermangelzustände
sekundäre Immundefizienzen

II. Alter des Kindes
erste Krankheitszeichen

1.1. in der NEUGEBORENEN-PERIODE und

1.2. in den ersten 6 Lebensmonaten

SCHWERE PROGNOSTISCH UNGÜNSTIGE FORMEN wie:

Immunmangel bei generalisierter
hämatopoietischer Hypoplasie

Schwerer kombinierter Immunmangel

a) autosomal rezessiv

b) geschlechtsgebunden

c) sporadisch

Thymushypoplasie (DÍGEORGE SYNDROM)

Immunmangel mit Thrombopenie und Ekzem

(WISKOTT-ALDRICH-SYNDROM)

1.3. nach dem 6. Lebensmonat

PROGNOSTISCH GÜNSTIGE FORMEN wie:

Infantile geschlechtsgebundene Agam-
maglobulinaemie

Defektdysproteinaemien im Immunglobulin-
System

Tabelle: 2 Einteilung der Immunmangelzustände nach klinischen
Gesichtspunkten

III. THERAPIE-MÖGLICHKEITEN

1. Formen, die durch Gammaglobulin- oder Serumgaben zu bessern sind, wie unter II. 1.3.
2. Formen, die therapeutisch durch Gammaglobulin- und Serumgaben, durch Knochenmarkstransfusionen und mit Transferfaktorbehandlung nur schwer zu beeinflussen sind, wie II. 1.2.

IV. 1. STÖRUNGEN DER UNSPEZIFISCHEN IMMUNREAKTION

Störungen der PHAGOZYTÖSE

Zelldefekte: quantitativ
qualitativ

humorale Faktoren

Hemmfaktoren (Anti-Gammaglobulinae)

2. STÖRUNGEN DER SPEZIFISCHEN IMMUNREAKTION

Erkennen und Immunantwort B- oder T-Zelldefekte

Humorale Abwehrschwäche

Kongenitale geschlechtsgebundene Agammaglobulinaemie (Antikörpermangelsyndrom)

Transitorische Hypoimmunoglobulinaemie

Dysimmunoglobulinaemien

Zelluläre Abwehrschwäche

Immundefekte mit ausschließlicher Thymusstörung Netzelof-Syndrom

Immundefekte mit Thymusstörung und weiteren klinischen Leitsymptomen

DiGeorge-Syndrom

3. KOMBINIERTE STÖRUNGEN

B- und T-Zelldefekte

Humorale und zelluläre Störungen

Tabelle: 2a Einteilung der Immunmangelzustände nach therapeutischen und immunbiologischen Zuständen.

IMMUNBIOLOGISCHE MECHANISMEN DER INFECTABWEHR

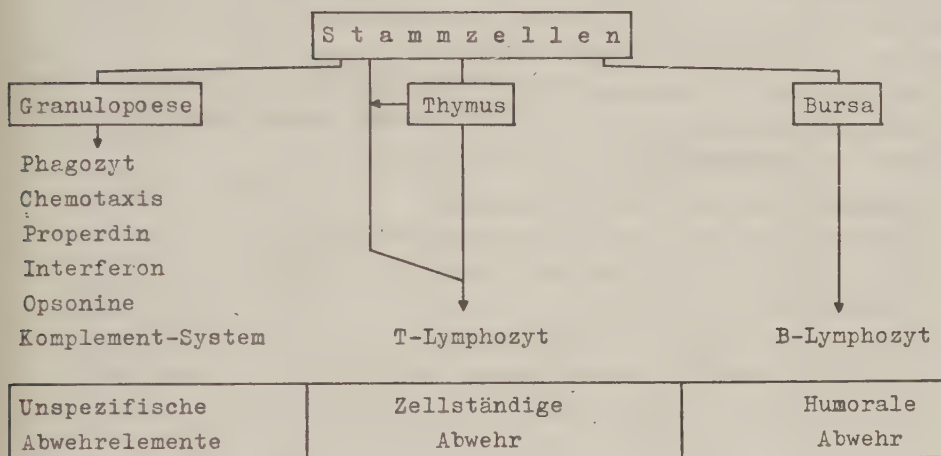


Tabelle: 3 Die Abwehrmechanismen des Menschen und ihr Zusammenwirken (29).

Aus den Stammzellen des Knochenmarks entstehen die verschiedenen Zelltypen, die Träger der Abwehr des menschlichen Organismus sind:

- 1) Träger der humoralen Abwehr ist der B-Lymphozyt
- 2) Träger der zellulären Abwehr ist der T-Lymphozyt
- 3) Träger der unspezifischen Abwehr sind die Zellen des granulopoetischen Systems

Träger der zellständigen Immunabwehr ist der T-Lymphozyt, Träger humoralen Immunabwehr ist der B-Lymphozyt.

Die Einteilung der primären Immunmangelkrankheiten nach den Empfehlungen der WHO (18) gibt die Tabelle 4 Seite 7 wieder. Man unterscheidet B- und T-Zell-Defekte voneinander, als Träger der humoralen oder zellulären Immunität.

Seitdem qualitative und quantitative Serumanalysen in der Klinik zu Routineverfahren geworden sind, können Symptomatik und Verläufe von Immundefizienzen kontrolliert werden.

1. Qualitative Methoden der Serumanalyse

- a) Die Elektrophorese nach GRASSMANN und HANNIG (51, 52)
- b) Die Immunelektrophorese nach der Anleitung von SCHEIDEGGER (56)

2. Quantitative Methoden der Serumanalyse

- a) Einfache radiale Immundiffusion (55)
- b) Elektroimmundiffusion (54)

Ziel der Arbeit ist es nach klinischen und biochemischen Gesichtspunkten Immunmangel-Krankheiten im Kindesalter zu ordnen:

1. Klinik: Krankheitsverläufe von Immundefizienzen werden nach Familienanamnese, Eigenanamnese, klinischen Untersuchungs- und Röntgenbefunden zusammengestellt. Die Einteilung erfolgt nach klinischen Gesichtspunkten, wie Alter, Geschlecht des Kindes, Zeit des ersten Auftretens von Krankheitszeichen und Schweregrad der Erkrankung.
2. Labor: Die Laborergebnisse wie Blutbild, qualitative, quantitative Serumanalysen, bakteriologische Befunde, Knochenmarks- und histologische Untersuchungen werden geordnet und mit der klinischen Symptomatik korreliert. Es wird versucht, Schlüsse für die Diagnostik zu ziehen.
3. Normwerte: An klinisch gesunden Kindern und Erwachsenen wurden zum Vergleich Normwerte der Gesamteiweiß-Konzentration, der elektrophoretisch getrennten Eiweißfraktionen und der Immunglobulinkonzentrationen im Serum ermittelt (Tabelle 19,20 und 21 Seite 45, 46 und 47).

Typ	Zellulärer Defekt		
	B-Zellen	T-Zellen	Stamm-Zellen
Infantile geschlechtsgebundene Agammaglobulinämie (BRUTON)	o	-	-
Selektiver IgA Mangel	o	-	-
Transitorische Hypogammaglobulinämie des Säuglings	o	-	-
Geschlechtsgebundener Immundefekt mit IgM Vermehrung	o	?	-
Thymushypoplasie (DIGEORGE-SYNDROM)	-	o	-
Episodische Lymphopenie mit Lymphocytotoxinmangel	-	o	-
Immundefekt bei Normo- oder Hypergammaglobulinämie	o	o	-
Immundefekt mit Ataxia-teleangiectatika	o	o	?
Immundefekt mit Thrombopenie und Ekzem (WISKOTT-ALDRICH-SYNDROM)	o	o	?
Immundefekt mit Thymom	o	o	?
Immundefekt mit Zwergwuchs und epiphysärer Hypoplasie	o	o	o
Immundefekt bei generalisierter hämatopoetischer Hypoplasie	o	o	o
Schwerer kombinierter Immundefekt			
a) autosomal rezessiv	o	o	o
b) geschlechtsgebunden	o	o	o
c) sporadisch	o	o	o
Mucocutane Candidiasis	-	o	-
Variable, nichtklassifizierte Immundefekterkrankungen	o	o (teilweise)	?

Tabelle: 4 Einteilung der primären Immundefekterkrankungen nach den Empfehlungen der W H O (18)

B Einteilung der Immunmangelkrankheiten bei Kindern

Die Einteilung der Immundefizienzen, die von uns diagnostiziert und behandelt wurden, erfolgt vorwiegend nach klinischen Gesichtspunkten (Tabelle 5 Seite 9).

In der Reihenfolge der HÄUFIGKEIT DES AUFTRETENS stehen an erster Stelle die VERZÜGERTE REIFUNG DER IMMUNGLOBULINE des Säuglings (Seite 10). Bei 79 jüngeren Kindern lagen die Serumkonzentrationen in den ersten beiden Lebensjahren bei wiederholten Untersuchungen unter der unteren Normgrenze.

An zweiter Stelle stehen die DEFEKTDYSPROTEINÄMIEN IM IMMUNGLOBULIN-SYSTEM (Seite 11). Hier fallen häufig Konzentrationsveränderungen und Defekte des IgG, des IgA allein und von IgG zusammen mit dem IgA auf. Die Häufigkeit dieser Defektdysproteinämie ist ungefähr 1:700 Normalpersonen (HITZIG)(19).

An dritter Stelle, bei der Beurteilung des gesamten Kindesalters, stehen die SCHWEREN KOMBINIERTEN (HUMORALE UND ZELLULÄRE) IMMUN-DEFEKTE (Seite 29).

Die ZAHL DER ZELLULÄREN DEFEKTE muß mit Zurückhaltung beurteilt werden, da im Beobachtungszeitraum die diagnostischen Möglichkeiten nicht voll ausgebaut waren.

DIE AGAMMAGLOBULINÄMIE VON TYP BRUTON ist selten (Seite 24). Wir betreuen 2 Jungen mit diesem Immundefizienz-Typ. Das entspricht bei dem Einzugsgebiet der Klinik einem Verhältnis von etwa 1 Fall auf 2-3 Mill. Einwohner.

IMMUNMANGEL BEI KINDERN

Kinder

Beobachtungszeitraum	1967 - 1972
Durchschnittliche stationäre Behandlung	2700 - 3000
Gesamtzahl der Kinder mit Immunmangel	126

1. TRANSITORISCHE PROTRAHIERTE HYPOGAMMAGLOBULINÄMIE 79
(verzögerte Reifung) bis zum Ende des 2. Lebensjahres.
Davon wurden nach dem 2. Lebensjahr 31 Kinder nachunter-
sucht, bei 4 Kindern fand sich noch ein Immunglobulinmangel
2. DEFEKTDYSPROTEINÄMIEN IM IMMUNGLOBULIN-SYSTEM

Typ I	IgG n	IgA ↓ / ∅	IgM ↓ / ∅	5
Typ II	G ↓ / ∅	A ↓ / ∅	M ↑	7
Typ III	G ↓ / ∅	A n	M n	6
Typ IV	G n	A ↓ / ∅	M n / ↑	13
Typ V	G n	A n	M ↓ / ∅	1
Typ VI	G n	A n	M n	3
Typ VII	G ↓ / ∅	A ↑	M ↓ / ∅	2
				37
3. SCHWERER KOMBINIERTER (HUMORALER UND ZELLULÄRER) IMMUNMANGEL 8
4. IMMUNREAKTIVE KONSTELLATION (Erhöhung der Immunglobulin-
konzentration) mit zellulären Defekten z.B. Phagozytose-
oder Bakterienabtötungsstörungen der Granulozyten. 6
5. INFANTILE GESCHLECHTSGEBUNDENE AGAMMAGLOBULINÄMIE 2
(BRUTON).

n = normal, ↓ = niedrig
↑ = erhöht, ∅ = fehlt

Tabelle: 5 Anzahl und Einteilung der Immundefizienzen, die von uns
diagnostiziert und behandelt wurden.

C Kasuistik

I. Transitorische protrahierte HYPOGAMMAGLOBULINAEMIEN (verzögerte Reifung).

Die transitorische Form der Immundefizienzen, die bei Kindern im ersten Lebensjahr beobachtet wird, ist bedingt durch eine postnatale Reifungsverzögerung des immunologisch aktiven Gewebes. Es kommt gehäuft zu Infektionen, die meist Virusinfektionen der oberen Luftwege wie Rhinitis, asthmoide Bronchitis, Tonsillitis mit Temperaturen bis 39°C sind. Von 1000 immunoelektrophoretischen Serumanalysen bei Kindern aller Altersgruppen wurden 468 wegen Verdacht auf Immundefekt durchgeführt. 249 Kinder waren im Alter von 0 - 2 Jahren. (E.Köhl 1974) (53).

In der Gruppe von 126 Kindern mit humoralen Immundefekten (Tab. 5, Seite 9) waren 79 transitorische Hypogammaglobulinaemien in den ersten Lebensmonaten. Die Serumkonzentrationen lagen an der unteren Normgrenze und darunter. Bei Kontrolluntersuchungen nach dem zweiten Lebensjahr fanden sich noch bei 4 Kindern niedrige Immunglobulinkonzentrationen im Serum.

Immunochemische Verlaufskontrollen der Immunglobulinkonzentration im Serum geben Auskunft, ob es sich bei jüngeren Kindern um einen physiologischen oder pathologischen Immundefekt handelt. Sind am Ende des ersten Lebensjahres noch keine altersentsprechenden Immunglobulin-Serumkonzentrationen (Tab. 19, Seite 45) erreicht, liegt ein pathologischer Zustand vor, der einer gründlichen immunologischen Durchuntersuchung bedarf.

Therapie:

In der Zeit, bis die Reifungsverzögerung aufgeholt wird, kann das Kind durch Injektionen von Gammaglobulin (1,0ml/kg/KG) und Gaben von Antibiotika gegen die Infektionskrankheiten geschützt werden.

II. DEFEKTDYSPROTEINAEMIEN IM IMMUNGLOBULIN-SYSTEM (Dysgammaglobulinaemien)

Dysgammaglobulinaemien sind selektive Defekte einer oder mehrerer, aber nie aller Immunglobulinklassen. Die Patienten bilden auf antigene Reize nicht genügend körpereigene Antikörper. Es gibt zwei Möglichkeiten der Bildungsstörung:

- a) es werden eine oder mehrere Immunglobulinklassen nicht gebildet, oder
- b) es kommt zur Synthese funktionsloser Immunglobuline.

Eine weitere Möglichkeit, der Proteinverlust wird als sekundäres Antikörpermangelsyndrom bezeichnet und tritt beispielsweise bei malignen Erkrankungen, Nephrose und anderen Proteinverlust-Syndromen auf. Dysgammaglobulinaemien sind durch Serumanalysen mit der Immunelektrophorese und immunochemischen Praezipitationsmethoden zu diagnostizieren.

Dysgammaglobulinaemien werden unterschiedlich eingeteilt. Es besteht eine amerikanische und eine europäische Nomenklatur. In der Tabelle 6 ,Seite 12 sind beide Einteilungen gegenübergestellt. Wir verwenden die europäische Einteilung.

Symbolbeschreibung:

Die grossen Buchstaben (G,A,M) bedeuten normale oder erhöhte Serumkonzentration der Immunglobuline.

Die kleinen Buchstaben (g,a,m) bedeuten fehlende oder verminderte Serumkonzentration der Immunglobuline.

1. DYSGAMMAGLOBULINAEMIE TYP I (Gam)

- Fälle: 1) A.W.,m, geb.13.2.66,Krankenbl.Nr.1635/66
 2) B.H.,m, geb.25.5.66,Krankenbl.Nr.2257/68
 3) G.W.,m, geb. 8.12.64,Krankenbl.Nr.2391/67
 4) B.D.-A.,m,geb.27.2.62,Krankenbl.Nr.1520/69
 5) Sch.M.,w,geb. 8.4.66,Krankenbl.Nr. 521/67

Dieser Dysgammaglobulinaemie-Typ (Gam) kommt viermal häufiger bei Knaben als bei Mädchen vor.

EINTEILUNG DER DYSGAMMAGLOBULINÄMIEN

Europäische Nomenklatur	Amerikanische Nomenklatur	Immunglobulin-Konzentration		
		IGG	IGA	IGM
I	II	G (n)	a (↓)	m (↓)
II	I	g (↓)	a (↓)	M (↑)
III	IV	g (↓)	A (n)	M (n)
IV	III	G (n)	a (↓)	M (n)
V	V	G (n)	A (n)	m (↓)
VI	VI	G (n)	A (n)	M (n)
VII	VII	g (↓)	A (↑)	m (↓)

großer Buchstabe (G , A , M) = n
normale oder erhöhte Serumkonzentration

kleiner Buchstabe (g , a , m) fehlende oder
verminderte Serumkonzentration der Ig.

↓ = vermindert

↑ = erhöht

n = normal

Tabelle: 6 Einteilung der Dysgammaglobulinämien

Dysgammaglobulinämien werden in Europa und Amerika unterschiedlich eingeteilt. Auf dieser Tabelle sind beide Einteilungen gegenübergestellt.

Er ist charakterisiert durch das Fehlen von IgA(a) und IgM(m) bei altersentsprechenden IgG(G)-Serumkonzentrationen.

Erste klinische Symptome, wie Fieber, Angina, Otitis media, Bronchitis, Pneumonie, Gedeihstörungen und Petechien, treten im Verlauf des ersten Lebensjahres auf.

Die Prognose ist im allgemeinen gut.

Dieser Dysgammaglobulinaemie-Typ wird bei Erwachsenen mit gastro-intestinalen Malabsorptions-Syndrom beobachtet.

Wir beobachteten 5 Kinder (4 Buben und 1 Mädchen) dieses Typs. Davon verstarben ein Mädchen im Alter von 8 Jahren an einer Mumpsenzephalitis (Fall 5) und ein Junge mit 2 Jahren plötzlich zu Hause nach einem ungeklärten "Infektkrampf". (Fall 1). Alle Kinder wurden in den ersten Lebensmonaten (4.-6.Monat) wegen häufiger unklarer Fieberschübe (um 40°C) einem Arzt vorgestellt. Diagnostiziert wurden unklare Virusinfektionen, Anginen, Tonsillitiden, gehäuft Otitiden, Bronchitiden, Pneumonien, Gastroenteritiden mit Gedeihstörungen und Lymphknotenschwellungen mit Petechien. (Tab. 7 ,Seite 14)

Therapie:

Nach i.m.Injektionen von Gammaglobulin (IgG) und dem Gamma-A-Konzentrat (IgG/IgA) blieben die Patienten vorübergehend (4-8 Wochen) frei von Infektionen der oberen Luftwege.

2.DYSGAMMAGLOBULINAEMIE TYP II (gaM)

- Fälle: 1) D.M.,m,geb. 22.8.67, Krankenbl.Nr. 2644/68
 2) P.A.,w,geb.18.12.65, Krankenbl.Nr. 2623/68
 3) L.F.,m,geb. 5. 7.65, Krankenbl.Nr. 598/67
 4) A.R.,w,geb.12. 2.52, Krankenbl.Nr. 2876/64
 5) R.A.,m,geb.21. 4.71, Krankenbl.Nr. 2560/71
 6) Sch.M.-P.,m,geb.2.10.69,Krankenbl.Nr. 1934/69
 7) A.F.,m,geb.10.3.66, med.Amb. 2079/74

Häufigkeit der klinischen Symptome bei DEFECTDYSPROTEINÄMIE TYP I (Gn a + m)

Anzahl = 5

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9. Lebens- jahr
Fieber	eee	eee	ee	ee	eee	eee	eee	eee	eee
Angina	eee	eee	ee	eee	eee	eee	eee	ee	ee
Otitis media	ee	ee	eee	ee	e	e			
Bronchitis	ee	ee	e	e	e	ee	ee	e	e
Pneumonie	e	e	e	e	e	e	e	e	e
Erbrechen-Durchfälle	ee	e	e	e	e	e	e		
Geheistörungen	e	ee	ee	ee	e	e	e	e	e
Leber-u. Milzvergröß.	e	e	e	e	e	e	e	e	e
Petechien	e	ee	ee	e	e	e			
Mund-Soor	e	e	e	e	e	e			
Osteomyelitis	e	e	e	e	e				

Tabelle: 7 Von den 126 Kindern mit Immundefekten, die von uns diagnostiziert und behandelt wurden, waren 5 an Defekt-dysproteïnämie Typ I erkrankt.

Die Tab. zeigt die Häufigkeit der klinischen Symptome.

eee = sehr oft
ee = oft
e = selten

Die Dysgammaglobulinaemie mit fehlender oder extrem erniedrigter IgG(g) - und IgA(a) - bei deutlich erhöhter IgM(M)-Serumkonzentration ist die allgemein häufigste Form. Dieser Zustand wird in 2 Varianten beobachtet. Einer primär angeborenen X-chromosomal geschlechtsgebundenen, die nur Knaben betrifft und einer später erworbenen Erkrankung, die bei Jungen und Mädchen auftritt.

Diese Dysgammaglobulinaemie wurde bei Patienten beobachtet, deren Geschwister eine X-chromosomale Agammaglobulinaemie (BRUTON) zeigten. Daraus ist zu schliessen, dass es sich um einen genetischen Defekt mit unterschiedlichem Ausdrucksgrad handelt. Bei Patienten mit dieser Dysgammaglobulinaemie-Form werden oft Infektionen der Lunge beobachtet, die zu Bronchiaktasen führen. Es kommt zu generalisierten Infektionen (Septikemien). Während akuter Erkrankungen zeigen sich Neutropenien und gelegentlich Thrombozytopenien. Die Patienten neigen zu Autoimmunkrankheiten, übermässig häufig werden maligne Entartungen gesehen. Bei der primär angeborenen Form finden sich Lymphadenitiden und Hepatosplenomegalie. Die pathohistologische Untersuchung der Lymphknoten trägt zur genauen Diagnose bei. Die angeborene Form zeigt eine Veränderung der Lymphfollikel mit vermehrt PAS positiven "plasmazytoiden" Zellen. Die erworbene Form hat normale Lymphfollikelstrukturen.

Wir beobachteten bisher 7 Kinder (2 Mädchen und 5 Jungen) mit diesem Dysgammaglobulinaemie-Typ. Beide Mädchen (Fall 2 und 4) verstarben im Alter von 4 und 15 Jahren an den Folgen häufiger, schwerer, bakterieller Infektionen. Alle Kinder litten an rezidivierenden bakteriellen Infektionen (Tab. 8 ,Seite 16) .

Therapie:

Durch regelmässige i.m.Injektionen von Gammaglobulinen und Gamma-A-(IgG/A) sowie Gamma-M-(IgG/M)-Konzentraten, konnte die Zahl der bakteriellen Infektionen verringert und das Leiden gelindert werden.

Häufigkeit der klinischen Symptome bei DEFECTDYSPROTEINÄMIE TYP II (G + a + m)

Anzahl = 7

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9. Lebens- jahr
Bronchopneumonie	eee	eee	eee	eee	eee	eee	eee	eee	
Sinusitis	eee	eee	eee	e	e	e	e		
Angina	ee	ee	ee	ee	e				
Otitis	ee	ee	ee	ee	e	e			
Petechien	e	e	e	e	e	e	e		
Meningitis	e	e		e	e		e		
Soor-Stomatitis	e	e	e	e		e			
Abszesse	e	e	e	e	e				

Tabelle: 8 Von den 126 Kindern mit Immundefekten, die von uns diagnostiziert und behandelt wurden waren 7 an Defekt-dysproteinemie Typ II erkrankt.
Die Tab. zeigt die Häufigkeit der klinischen Symptome.

eee= sehr oft
ee = oft
e = selten

3. DYSGAMMAGLOBULINAEMIE TYP III (gAM)

- Fälle : 1) H.S.,w, geb. 9. 7.70, Krankenbl.Nr. 2696/72
2) A.S.,w, geb.28. 3.66, Krankenbl.Nr. 405/67
3) A.A.,w, geb.28. 5.68, med.Amb. 3220/74
4) W.G.,m, geb.28.12.68, med.Amb. 2170/74
5) M.G.,m, geb.17. 3.69, med.Amb. 2321/74
6) O.M.,m, geb.20.11.72, med.Amb. 6402/74

Bei diesem Dysgammaglobulinaemie-Typ ist die IgG(g)-Konzentration im Serum erniedrigt oder fehlt ganz. Die Immunglobuline (A) und (M) sind in physiologischen oder erhöhten Serumspiegeln nachweisbar. Diese Dysgammaglobulinaemie kommt einzeln und in Familien gehäuft vor.

Wie beobachteten bisher 6 Kinder (3 Mädchen und 3 Jungen) mit diesem Dysgammaglobulinaemie-Typ. Neben den üblichen bisher schon aufgezählten Infektionen wie Bronchitiden, Pneumonien, Sinusitiden, Anginen (Tab. 9 ,Seite 18) konnten auch noch folgende andere Erkrankungen festgestellt werden:

- Coeliacie (1 Mädchen) (Fall 1)
- Fallot,Proteinverlust-Syndrom (1 Mädchen) (Fall 2)
- Coli-Dyspepsie und hämolytisch-urämisches Syndrom
(1 Junge) (Fall 4)
- Zustand nach Klebsiella-Septikaemie (1 Junge) (Fall 6)

Therapie:

Bei der Therapie erwies sich eine Behandlung mit Gamma-
globulinen und Serum als sinnvoll. Die Prognose ist günstiger
als bei der infantilen geschlechtsgebundenen Agammaglobulinaemie.

4. DSYGAMMAGLOBULINAEMIE TYP IV (GaM)

- Fälle: 1) D.S.,w, geb. 29. 6.65, Krankenbl.Nr. 433/66
2) M.M.,m, geb. 2. 3.66, Krankenbl.Nr.2594/66.
3) W.Th.m, geb. 21. 4.70, Krankenbl.Nr.1234/71

Häufigkeit der klinischen Symptome bei DEFECTDYSPROTEINÄMIE TYP III (g↓A₂M₂)

Anzahl = 6

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10. Lebens- jahr
Bronchitis	eee	eee	eee	eee	eee	eee	eee	ee	ee	ee
Pneumonie	eee	ee	eee	eee	eee	ee	ee	e	eee	eee
Sinusitis	ee	ee	ee	ee	e	ee	ee	ee	ee	ee
Fieber	eee	eee	eee	eee	eee	eee	eee	eee	eee	eee
Husten	eee	eee	eee	eee	eee	eee	eee	eee	eee	eee
Durchfälle	ee	ee	ee	ee	e	e	ee	ee	e	e
Angina	ee	e	e	ee	e	e	ee	e	e	e
Meningitis	e	e			e		e			

Tabelle: 9 Von den 126 Kindern mit Immundefekten, die von uns diagnostiziert und behandelt wurden, waren 6 an Defektdysproteinnämie Typ III erkrankt.

Die Tab. zeigt die Häufigkeit der klinischen Symptome.

eee = sehr oft
ee = oft
e = selten

- 4) Sch.M.,w,geb.15. 4.64, Krankenbl.Nr. 2059/70
- 5) H.M.,m,geb.25. 7.70, Krankenbl.Nr. 1313/71
- 6) B.G.,m,geb.14. 7.61, Krankenbl.Nr. 2450/70
- 7) R.P.,m,geb.22. 1.60, Krankenbl.Nr. 1992/67
- 8) W.H.,m,geb.23. 7.66, Krankenbl.Nr. 2080/67
- 9) R.A.,m,geb.12. 7.71, med.Amb. 4737/74
- 10) Sch.D.,m,geb.22. 2.68, med.Amb. 4863/74
- 11) E.K.,m,geb. 6. 9.67, med.Amb. 4511/74
- 12) W.F.,m,geb.20. 8.71, med.Amb. 1489/75
- 13) F.C.,w,geb. 9. 7.71, med. Amb.6113/75

Bei diesem Dysgammaglobulinaemie-Typ ist die IgA (a)-Konzentration im Serum erniedrigt oder fehlt ganz. Die Konzentrationen von IgG (G) und IgM (M) sind normal.

Wie konnten diesen Dysgammaglobulinaemie-Typ bei klinisch gesunden Kindern als Zufallsbefund, aber auch bei schwerkranken Patienten beobachten.

Das IgA spielt eine bedeutende Rolle bei der lokalen Immunität. Es wird versucht einen Zusammenhang zwischen IgA-Defekten und erhöhter Resistenzlosigkeit der Schleimhäute gegenüber Infektionen herzustellen. Die wissenschaftlichen Untersuchungen darüber sind noch nicht endgültig abgeschlossen.

Nach BELLANTI (1971) wurden IgA-Defekte bei Ataxiateleangiectatica in 80% der Fälle, beim Malabsorptions-Syndrom in 3%, bei Kindern mit rezidivierenden Infekten der oberen Luftwege in 3% und bei Erkrankungen des Zentralnervensystems mit partieller Chromosom-18-Deletion beobachtet (6).

Autoimmunkrankheiten wie Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, haemolytischer Anaemie, Thyreoiditis und Leberzirrhose weisen einen IgA-Mangel auf.

Wir beobachteten 13 Kinder (3 Mädchen und 10 Jungen) mit diesem Dysgammaglobulinaemie-Typ, davon verstarb ein Mädchen im Alter von 7 Jahren an einer Soor-Sepsis nach Herzoperation (Fall 4) und ein Junge mit 10 Jahren an einer massiven Subarachnoidalblutung bei aneurysmatischer Ektasie der Arterien der Hirnbasis(Fall

Soor-Infektionen, chronische Oesophagitis, mukokutane Candidiasis, geringe diffuse Struma colloidales, deutliche Otosklerose und generalisierte lymphatische Hyperplasie waren die weiteren Befunde.

Rhinitiden, Bronchitiden, Otitiden, Sinusitiden, Durchfälle und Gedeihstörungen stehen bei den Kindern mit IgA-Mangel im Vordergrund (Tab.10 , Seite 21)

Therapie:

Die Therapie mit Gammaglobulinen und in Einzelfällen mit dem Gamma-A-(IgG/A)-Konzentrat erwies sich bei chronisch schweren Infektionen als erfolgreich.

5. DYSGAMMAGLOBULINAEMIE-TYP V (Gam)

Fälle: 1) J.P., w, geb, 5.3.68, Krankenbl.Nr. 2233/68

Bei dieser Dysgammaglobulinaemie ist bei altersentsprechend normalen IgG (G) und IgA (A)-Serumkonzentrationen die IgM (m)-Konzentrationen nicht, oder deutlich vermindert nachweisbar. Antikörper der IgM-Klasse wie Isoagglutinine und Antikörper gegen gramnegative Keime sind im peripheren Blut nicht zu finden. Es treten gehäuft Septikaemien auf, die durch gramnegative Keime hervorgerufen werden.

Wir konnten diesen Dysgammaglobulinaemie-Typ beim WISKOTT-ALDRICH-SYNDROM und einem Mädchen, das an einer Vaccinia generalisata progressiva verstarb (Fall 1), beobachten.

Therapie: Neben Serum-Infusionen ist eine Therapie mit IgM-angereicherten Spezialgammaglobulin-Präparaten (Gamma-M-Konzentrat i.m.) angezeigt.

Häufigkeit der klinischen Symptome bei DEFECTDYSPROTEINÄMIE Typ IV (Gn a + Ma)

Anzahl = 13

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.
										Lebens-	jahr
Rhinitis	eee	eee	ee	ee							
Bronchitis	eee	eee	eee	eee	eee	eee	eee	ee	ee		
Pneumonie	ee	eee	eee	e	e	e	e	ee	ee	eee	
Otitis	eee	eee	eee	eee	eee	eee	eee	ee	ee		
Angina	eee	eee	eee	eee	ee	e					
Sinusitis	eee	eee	eee	eee	eee	eee	eee	eee	eee	eee	
Durchfälle-Erbrechen	ee	ee	ee	ee	e	e	e				
Dystrophie	ee	ee	ee	ee	ee	ee	ee	ee	ee	ee	
Conjunktivitis	e	e	e	e		e		e			
Hepato-Splenomegalie	e	e		e	e	e		e	e		
Meningitis	e		e	e			e		e		

Tabelle: 10 Von den 126 Kindern mit Immundefekten, die von uns diagnostiziert und behandelt wurden, waren 13 an Defekt-dysproteinämie Typ erkrankt.
Die Tabelle zeigt die Häufigkeit der klinischen Symptome.

eee= sehr oft

ee = oft

e = selten

6. DYSGAMMAGLOBULINAEMIE-TYP VI (GAM)

- Fälle: 1) F.G., w, geb. 10. 6.66, Krankenbl.Nr. 2510/66
 2) J.P., m, geb. 10.12.69, med.Amb. 2311/74
 3) H.K., m, geb. 17. 1.69, med. Amb.2328/74

Bei diesem Dysgammaglobulinaemie-Typ findet man normale Konzentrationen der Immunglobuline -G, -A und -M im Serum. Es wurden Patienten mit wiederholten Staphylokokken-Infektionen und Septikaemien beschrieben, bei denen im Serum auch nach Stimulierung keine Staphylokokken-Antikörper-Titer nachgewiesen werden konnten. Um andere Immundefekte, wie z.B. zelluläre Dysfunktionen nicht zu übersehen, sollten vor der Diagnose dieses Dysgammaglobulinaemie-Typs (GAM) alle zur Verfügung stehenden immunologischen Untersuchungen, die zelluläre und humorale Mängelsyndrome aufdecken, durchgeführt werden. Bei diesem Defekt wird die Bildung funktionsloser Immunglobuline diskutiert.

Therapie:

Durch Behandlung mit Gammaglobulinen oder Serum ist der Mangel zu beseitigen.

7. DYSGAMMAGLOBULINAEMIE-TYP VII (gAm)

- Fälle: 1) M.A., m, geb. 8. 8.64, 8858 Neuburg/Donau
 2) H.B., w, Kinderklinik München

Bei diesem Dysgammaglobulinaemie-Typ sind IgG(g) und IgM (m) im Serum vermindert oder fehlen ganz, das IgA (A) aber deutlich erhöht.

Die beschriebenen Patienten, vorwiegend Knaben haben häufig Pneumonien. Auf orale Poliomyelitis-Immunisierung erfolgt keine Antikörper-Antwort. Die Bildung eines funktionslosen IgA wird diskutiert.

Wir konnten 2 Patienten (1 Mädchen und 1 Jungen) mit dieser Dysgammaglobulinaemie beobachten. Bei dem 2-jährigen Mädchen war die IgA-Serumkonzentration auf das 22-fache der Altersnorm angestiegen. Das Kind zeigte seit der frühen Säuglingsperiode oft rekurrerendes Fieber mit leichter generalisierter Lymphknotenschwellung und Anämie. Es litt unter rezidivierender Otitis media und Sinusitis Maxilaris dextra.

Unter dem Verdacht einer okkulten Mastoiditis wurde eine beidseitige Antrotomie durchgeführt. (Fall 2)

Auch der Junge hatte extrem hohe IgA-Serumkonzentrationen. Er musste wiederholt wegen Pneumo- und Meningokokken-Meningitiden stationär behandelt werden. Häufig traten Pneumonien auf. Wegen der vergrößerten Lymphknoten wurde eine Primärtuberkulose diskutiert.

Therapie:

Die passive Zufuhr von Immunglobulinen hat das Krankheitsbild nicht entscheidend verändert.

III. Geschlechtsgebundene infantile AGAMMAGLOBULINAEMIE-TYP Bruton

- Fälle: 1) K.R. ,m, geb.31.12.57, Krankenblatt Nr.2113/66
 2) Sch.M.,m, geb.11.12.60, Krankenblatt Nr. 1893/65

Bei der geschlechtsgebundenen infantilen Agammaglobulinaemie, der eine Störung des humoralen Immunsystems (B-Zellsystem) zugrunde liegt, (Tab. 3 ,Seite 5) treten die ersten schweren Krankheitszeichen selten vor Ablauf des 6.Lebensmonats auf. Zu diesem Zeitpunkt sind die diaplazentar übertragenen Immunglobuline (IgG) verbraucht. Im Serum sind die Immunglobuline bis auf Spuren vermindert. Es fehlt die Antikörperproduktion auch nach wiederholter Antigenstimulation durch Impfungen mit Testimpfstoffen. Auch Isoagglutinine, Antistreptolysin- und andere Antikörper-Titer sind nicht nachweisbar. Die lymphatischen Organe sind hypoplastisch. In den meist kleinen Lymphknoten finden sich in der Regel keine Primärfollikel. Es fehlen die Plasmazellen. Der Thymus ist normal entwickelt. Die zirkulierenden Lymphozyten sind nicht nennenswert vermindert. Die Agammaglobulinaemie (BRUTON) ist am bekanntesten, obwohl sie mit 1:3 Mill. Einwohner viel seltener als andere Immungemangelkrankheiten ist. Die Patienten, immer Knaben, sind nicht in der Lage ausreichend Immunglobuline zu bilden. Sie leiden ab Kleinkindesalter an rezidivierenden polytopen bakteriellen Infektionen wie Conjunktivitiden, Otitiden, Anginen, Sinusitiden, pulmonalen Infektionen (Bronchitiden, Pneumonien, Bronchiektasen) und Pyodermien. Nicht selten kommt es auch zu generalisierten Infektionen wie Meningitis, Septikaemie und Osteomyelitis. Besonders häufig werden dabei als Krankheitserreger Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylokokken und Bakterien in Mischkulturen beobachtet. Für Pilz- und Virusinfektionen sind sie jedoch nicht vermehrt empfindlich. Treten diese aber auf, kann es zu schweren Krankheitsverläufen mit Sekundärinfektionen kommen (7) .

Wir konnten von der Agammaglobulinaemie (BRUTON) über Jahre 2 Jungen beobachten, bei denen erst spät im 5. und 8.Lebensjahr durch Serumanalysen die Diagnose gestellt wurde.

Die Tabellen 11 und 12 Seite 26 und 27 zeigen die häufigen Infektionskrankheiten. Als charakteristisches Hauptmerkmal gilt die fehlende oder extrem verminderte Gammaglobulin-Fraktion bei der elektrophoretischen Serumanalyse. Mit empfindlicheren immunochemischen Methoden ist es möglich IgG-Serumkonzentrationen von rund 200 mg/100 ml Serum nachzuweisen. Die Immunglobuline IgM und IgA fehlen (Tabelle 13 Seite 28).

Antikörper gegen Bakterien und Viren sind nicht vorhanden. Die zellvermittelte Immunität ist intakt. Die Zahl der Lymphozyten im peripheren Blut und ihre Reaktionen auf Phythämagglutinin sind normal. Die Haut der Patienten reagiert auf verschiedene Antigene auf physiologische Weise. Zur exakten Diagnostik gehört die pathohistologische Untersuchung des lymphatischen Gewebes. Plasmazellen fehlen und die thymusabhängigen Bezirke in den Lymphknoten, wie die kortikalen Follikel (Keimzentren) sind hypoplastisch.

Therapie:

Den Patienten mit einer Agammaglobulinaemie kann durch regelmäßige i.m. Injektionen und i.v. Gaben von Gammaglobulinen (0,5 - 1,0 ml/kg/KG) geholfen werden.

Häufigkeit der klinischen Symptome bei der geschlechtsgebundenen infantilen
AGAMGLOBULINÄMIE (BRUTON)

K.R. geb. 31.12.1957

	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972
Enderokolitis	ooo														
Bronchitis		oo	oo	oo	oo	ooo	oo	ooo	oo	o		o	o		
Pneumonie			oo	oo	ooo	o	oo	oo	oo		o	o			
Hautinfekte		ooo	ooo	ooo	ooo	ooo	ooo	ooo	ooo	ooo	ooo	ooo	o	o	o
Conjunktivitis	oo														
Angina		ooo	oo		oo	ooo	o		o	ooo					
Meningitis			o												
Sinusitis			c				ooo	ooo	ooo	oo	oo	o	oo	ooo	ooo
Bronchiektasen									o						

Tabelle: 11

Von den 126 Kindern mit Immundefekten, die von uns diagnostiziert und behandelt wurden, waren 2 an geschlechtsgebundenen, infantilen Agammaglobulinämie erkrankt.

Die Tab. zeigt die Häufigkeit der Symptome beim ersten Kind. (Diese Tabelle hängt mit der Tab. 12 S. 27 zusammen).

oooooooooooooooo=ständig
ooo =sehr oft
oo =oft
o =selten

Häufigkeit der klinischen Symptome bei der geschlechtsgebundenen infantilen
AGAMGLOBULINÄMIE (BRUTON)

Sch. M. geb. 11. 12. 1960

	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971
Enterokolitis	oo	o		o		o	o		o		
Bronchitis	ooooooo	ooooooo	ooooooo	oo	ooo	oo	oo	o	oo	o	o
Pneumonie			ooooooo	ooooooo	oo	oo	o	o	o	o	
Otitis		ooooooo	ooooooo	ooooooo			o	oo	o		
Hautinfekte			ooooooo	ooooooo			oo				
Osteomyelitis	oo	o									
Arthritis					ooo	oo					
Sinusitis		ooooooo	ooooooo	ooooooo	ooooooo	ooooooo	ooooooo	ooooooo			
Stomatitis aphth.		oo									
Conjunktivitis	oo					oo	oo		o		
Angina	o	o	ooooooo	ooooooo		o	oo	o			
Meningitis	oo										

Tabelle: 12 Von den 126 Kindern mit Immundefekten, die von uns diagnostiziert und behandelt wurden, waren 2 an geschlechtsgebundenen, infantilen Agammaglobulinämie erkrankt.
Die Tab. zeigt die Häufigkeit der Symptome beim zweiten Kind.
(Diese Tabelle hängt mit der Tab. 11 S. 26 zusammen).

oooooooooooooooo=ständig
ooo =sehr oft
oo =oft
o =selten

Geschlechtsgebundene infantile AGAMMAGLOBULINÄMIE (BRUTON)
Laborwerte (höchste und niedrigste)

Name	BKS mm/h	Hb g%	Hkt %	Leuko. mm ³	Reti. %	Lymph. abs.	Thromb. mm ³	Fe/EBK % %	G.E g%	IEG mg%	IGM mg%	IGA mg%
1.K.R.	2-48	11,2-16,1	36-46	3300- 9400	3-25	396- 6424	192000- 310000	30-99 313-540	5,0-6,80-2306	5-540-9		
2.Sch.M.	1-25	11,5-16,4	41-50	1700- 15800	-	1788- 7450	-	-	5,0-6,9	0-90	0	0

Tabelle: 13 Von den 126 Kindern mit Immundefekten, die von uns diagnostiziert und behandelt wurden, waren 2 an geschlechtsgebundene infantile Agammaglobulinämie erkrankt.
Die Tab. zeigt die Laborwerte (höchste und niedrigste).

IV. Schwerer kombinierter (humoraler und zellulärer) IMMUNMANGEL

- Fälle: 1) K.D., m, geb. 1. 3.71, Krankenbl.Nr. 1404/71
 2) M.H., m, geb. 6. 1.66, Krankenbl.Nr. 1862/66
 3) R.F., m, geb. 24.10.67, Krankenbl.Nr. 2449/67
 4) W.A.-J.m, geb. 26. 1.72, Krankenbl.Nr. 1337/72
 5) Ch.B., m, geb. 19. 6.70, Krankenbl.Nr. 2393/71
 6) H.M., m, geb. 19.10.71, Krankenbl.Nr. 2183/72
 7) R.E., m, geb. 26. 4.66, Krankenbl.Nr. 2487/66
 8) St.Sv., m, geb. 7. 5.72, Krankenbl.Nr. 2676/72

Eine Krankheit, die meist verkannt wird, obwohl sie bis zu 10% der Säuglingssterblichkeit, ausserhalb der Neugeborenen-Periode, ausmacht (33), ist der schwere kombinierte, zelluläre und humorale Immundefekt.

Der Mangel beruht auf dem Fehlen der lymphopoetischen Stammzellen. Daraus folgt, dass zelluläre wie humorale Immunreaktionen (B- und T-Zellsystem) gestört sind (Tab. 3 ,Seite 5). Die Säuglinge erkranken meist schon innerhalb des ersten Trimenons. Im Vordergrund stehen schwerer Soorbefall des Mund- und Rachenraumes. Präfinal tritt regelmässig eine Pneumonie auf, wobei fast immer Pneumocystis carinii nachgewiesen werden können. Wegen typischer Hustenattacken wird oft eine Säuglingspertussis vermutet. Nicht selten sind therapieresistente Diarrhoen oder eine infektiöse Hauterkrankung zu beobachten. Bei der beschriebenen unterschiedlichen Symptomatik sowie dem Schweregrad der Erkrankung gibt oft die absolute Lymphopenie des Blutbildes den ersten Hinweis auf die Art der Erkrankung. Ausserdem kann durch die Thoraxaufnahme (a.p.und seitlich) oft eine Hypoplasie des Thymus wahrscheinlich gemacht werden. Die fehlenden Hautreaktionen weisen auf die gestörten zellulären, die fehlenden Immunglobuline auf gestörte humorale Immunreaktionen hin.

Therapie:

In einigen Fällen konnte nach Auswahl eines geeigneten Spenders den schwerkranken Patienten durch eine Stamm-zell-Transplantation geholfen werden. Die Prognose ist nach wie vor ungünstig.(18)

Postmortal kann die Diagnose aufgrund der Aplasie des Thymus (Serienschnitte der Halsorgane) sowie an der auffallenden Hypoplasie des übrigen lymphatischen Gewebes gesichert werden. Es fehlen die Peyerschen Plaques des Darmkanals vollständig, an deren Stelle finden sich nur bindegewebig faserreiche Bezirke (35).

Die von uns beobachteten Kinder mit kombinierten Immundefekten zeigen auffallend einheitliche Krankheitsverläufe. Nach unauffälligem Schwangerschaftsverlauf, komplikationsloser Geburt mit meist normalem Geburtsgewicht und ausreichender Körperlänge, fallen in den ersten Lebenswochen langanhaltende bakterielle Infektionen auf (Tab. 14 ,Seite 31). Besonders eindrucksvoll ist der schwere Soorbefall des Mund- und Rachenraumes. Im ersten Trimenon bleibt die körperliche Entwicklung dieser Kinder deutlich zurück.

Trotz intensiver Bemühungen steigt das Körpergewicht nicht an. Die kleinen Patienten sind anämisch und haben häufig erhöhte Körpertemperaturen.

Besondere Aufmerksamkeit erregen die ständigen Diarrhoen, die im Zusammenhang mit Infektionen der oberen Luftwege auftreten. Es gelingt zwar die chronische Diarrhoe therapeutisch zu beeinflussen. Im Vordergrund des klinischen Interesses stehen im weiteren Krankheitsverlauf immer typische Hustenattacken, die oft mit einer Säuglings-Pertussis verwechselt werden.

Präfinal treten Pneumonien auf; *Pneumocystis carinii* ist oft nachzuweisen.

Zwei der von uns beobachteten Kinder bekamen Bluttransfusionen, Die Maßnahme ist leicht zu verstehen, wenn die Werte des roten Blutbildes immer weiter absinken (Tab. 15 ,Seite 32). Bluttransfusionen, Infusionen von nicht HL-A-identischen Zellen sind streng kontraindiziert, da diese implantierten Blutzellen als fremd erkannt werden können, den Körper besiedeln und dann den kindlichen Organismus als fremdes Material abstossen: graft-versus-host-Reaktion. Als Ausdruck dieser Reaktion steigen die Körpertemperaturen, Lymphozytenzahlen und der Immunglobulin-Serumspiegel.

KOMBINIERTE ZELLULÄRE UND HUMORALE IMMUNDEFIZIENZ
Erkrankungen in der Neugeborenen-Periode, die auf einen Immundefekt hinweisen)

NAMEN	DIAR- RHOE	SOOR	CONJUNC- TIVITIS	PYODER- MIE	RHINI- TIS	OTITIS	ANGI- NA	PNEU- MONIE	BRONCHITIS Inf.d.ober- Luftröhre	DYSTRO- PHIE	HEISERE STIMME Hustenanfälle	EKZEME Der.Seborrh.
K.D.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+	-
M.H.	+	+	-	+++	+++	+	+++	+++	+	+	+	-
N.F.	+++	+++	+++	+++	+	+++	+	+++	+	+	++	-
W.A.-J.	+++	+++	+	+++	+	+	-	++	+	+	+++	-
CHM.B	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+	+	-	-
H.M.	+++	-	+	+	+++	+	+	-	+	+	-	-
R.R.E.	+++ Blut	+	+	+++	+	+++	+	+++	+	+	+	+++
ST.SV	+++ Blut	+	+	+++	+++	+++	+++	-	+	keine	-	+++

Abbildung 14: Von den 126 Kindern mit Immundefekten, die von uns diagnosti-
ziert und behandelt wurden, waren 8 an kombinierter (zellulä-
re und humorale) Immundefizienz erkrankt.
Die Tab. zeigt die Erkrankungen, in der Neugeborenen-Periode,
die auf einen Immundefekt hinweisen.

- = nicht nachgewiesen
+ = beobachtet
++ = oft
+++ = sehr häufig

KOMBINIERTE ZELLULÄRE UND HUMORALE IMMUNDEFIZIENZ
Laborwerte bei Immundefekten in der Neugeborenen-Periode (höchste und niedrigste Werte)

NAME	BKS mm/h	Hb g%	Hkt %	Leuko. mm	Reti. %	Lymphoz. absolut	Thromboz. mm	Fe/EBK r%/r%	G.Eiw. g%	IGG. mg%	IGM mg%	IgA mg%
1) K.D.	4-31	7,5- 18,2	21-32	1200- 7500	12-37	156- 1728	8000- 379000	-	5,1- 6,7	95- 205	Ø	Ø-37
2) M.H.	3-10	13,2 16,0	43-54	5300- 14500	-	2756- 7540	279000	-	4,7- 5,6	60,0	53,0	5,0
3) R.F.	15- 41	5,5- 12,7	32-51	4700- 16300	5-94	395- 2755	106000 660000	-	4,7- 8,2	470,0	7,0	10
4) W.A.-J.	3	5,2- 15,5	16-47	4500- 9750	3-30	260- 1267	192000 498000	80/-	5,0- 6,0	207- 1560	34- 290	0-10
5) CHM.B.	13- 36	9,4- 12,9	29-43	3500- 11000	10-13	582- 2550	187000 292000	-	4,9- 7,8	60- 130	8- 18,5	4-9
6) R.E.	7-23	9,2- 10,8	34-40	7400- 12400	12	1984- 6768	9000- 88000	25-59/ -	5,6- 7,0	4,0	Ø	36
7) H.M.	4-36	10- 12,5	30-37	1600- 3900	1-44	306- 2769	118000 565000	20-71/ 318-405	5,1- 6,9	220- 620	2,5- 98	20- 37
8) ST.SV.	4-16	8,4- 11,7	25-37	6200- 17600	1-65	1116- 4788	2000- 38000	10-35/ 255-378	5,1- 6,7	740	69	84

Tabelle: 15 Von den 126 Kindern mit Immundefekten, die von uns diagnostiziert und behandelt wurden, waren 8 an kombinierter (zelluläre und humorale) Immundefizienz erkrankt. Die Tab. zeigt die Laborwerte bei Immundefekten in der Neugeborenen-Periode (höchste und niedrigste Werte).

Gelegentlich bilden sich monoklonale Immunglobuline. Unter den Zeichen einer Ateminsuffizienz tritt der Tod ein.

Zusammenfassung:

Die Krankheitsverläufe schwerer, kombinierter Immunmangelzustände laufen relativ gleichmässig ab.

Erste klinische Zeichen in den ersten Lebenswochen sind bakterielle Infektionen wie Conjunctivitis, Pyodermie, Otitiden, Bronchitiden und schwere therapieresistente Darminfektionen, die zur stationären Behandlung Anlass geben. Hartnäckige Soor-Infektionen sind typisch. Der auffallende unstillbare pertussoider Husten führt häufig zu den differentialdiagnostischen Erwägungen Pertussis oder Mucoviscidose.

Trotz intensiver Pflege kommt es zur Dystrophie.

Unregelmässige Fieberschübe sind häufig. Die meisten Kinder sterben an einer interstitiellen plasmazellulären Pneumonie.

V. WISKOTT-ALDRICH-SYNDROM (W A S)

Fälle: 1) St. Sv., m, geb. 7. 8. 72, Krankenbl. Nr. 2676/72

Das 1937 von WISKOTT (49) erkannte und 1954 erneut von ALDRICH (1) und Mitarbeiter analysierte Krankheitsbild wurde bisher mehrmals beschrieben. Es ist gekennzeichnet durch ein im Kindesalter auftretendes Ekzem, vom Typ der seborrhoischen Dermatitis, Blutungsneigung infolge einer Thrombozytopenie und besondere Infektanfälligkeit aufgrund eines Immundefektes. Auffallend sind Pyodermien, Rhinitiden, Otitiden, Anginen, Bronchitiden und blutige Diarrhoen in den ersten Lebenstagen. WISKOTT beobachtete 3 Brüder, die im Alter von 4, 8 und 18 Monaten starben. Die Diagnose lautete "familiärer angeborener Morbus Werlhof". 1954 berichteten ALDRICH und seine Mitarbeiter von einem Säugling, der unter denselben Krankheitserscheinungen am Ende des ersten Lebensjahres starb. Es fiel auf, dass in der Verwandtschaft des Säuglings viele männliche Familienmitglieder im Säuglingsalter an der gleichen Krankheit verstarben. Daraus ergibt sich, dass das WISKOTT-ALDRICH-SYNDROM geschlechtsgebunden und rezessiv vererbt wird.

Grössere Zusammenstellungen (11) zeigen deutlich, dass die meisten Kinder, die an diesem Syndrom erkrankten, am Ende des ersten Lebensjahres starben. Im Vordergrund dieser Erkrankung steht eine Abwehrschwäche gegenüber Infektionskrankheiten. Besonders in den veröffentlichten Beobachtungen aus neuerer Zeit (46) sind genaue Angaben über die immunologischen Verhältnisse gemacht worden.

Einheitlich fanden sich niedrige Titer der Isoagglutinine und damit der IgM-Klasse. Die Ergebnisse der Immunelektrophoresen weichen voneinander ab. Das Immunglobulin G ist meist normal oder sogar vermehrt dargestellt. Einige Autoren (8, 9, 13, 20, 27, 32, 48, 50) berichten über physiologisches Verhalten der Immunglobuline G, A und M. In anderen Arbeiten wird gesagt, dass das IgM beim W-A-S stark vermindert ist oder ganz fehlt (16, 30, 46, 47).

Wir beobachteten einen kleinen Jungen mit W-A-S, der jetzt im Alter von 3 Jahren im guten Allgemeinzustand ist. (Fall 1) Das Kind wurde am errechneten Termin geboren mit einem Geburtsgewicht von 3220 g und 51 cm Länge. Die in den ersten Lebenstagen aufgetretene petechiale Hautblutung an der Stirn wurde im Zusammenhang mit der Geburtskomplikation (Nabelschnurumschlingung) gesehen. Ab der 3. Lebenswoche bekam der Patient häufig Rhinitiden, Otitiden, Anginen und eine Conjunktivitis bds. Am Ende des 3. Lebensmonats trat ein starkes Ekzem auf. Die Dermatitis seborrhoides war im Gesicht, am Stamm und den Extremitäten besonders stark ausgeprägt. Immer wieder traten nach geringen Traumata grosse blaue Flecken und Hautblutungen auf, die über den ganzen Körper verteilt waren.

Im Alter von 6 Monaten stationäre Durchuntersuchung wegen eines zum Teil nässenden, schuppigen Ekzems mit starkem Juckreiz. Obwohl die Thrombozytenzahlen immer stark vermindert waren (Tab. 15, Seite 32), traten nie grössere Blutverluste auf. Nach Gabe von Transfer-Faktor, der von der H.H. FUDENBERG-SPITLER-Gruppe zur Verfügung gestellt wurde, wurden keine Unverträglichkeitsreaktionen beobachtet. Der Junge war nach Gabe des Transfer-Faktors in einem guten Allgemeinzustand. Am 4. Tag nach der ersten s.c. Injektion stiegen die Körpertemperaturen auf $38,4^{\circ}\text{C}$ an. Nach der zweiten s.c. Injektion, am dritten Behandlungstag, kam es zu einer auffallenden Besserung des Ekzems. Der Juckreiz war vergangen. Das Ekzem heilte, bis auf vereinzelte Stellen in den Achselhöhlen und an den Fußrücken, ab. An beachtenswerten Ergebnissen der Laboruntersuchung registrierten wir einen einmaligen Anstieg der Thrombozytenwerte auf $38\,000\text{ mm}^3$, eine Leukozytose und einen Anstieg der sonst immer niedrigen BKS auf 20 mm/h . Es gelang eine Steigerung der Lymphozytenstimulation nachzuweisen. Nach intrakutaner Testung mit Candida albicans und Staphylokokkus aureus-Antigenen konnten einmal deutliche Hautreaktionen gesehen werden, die später nicht mehr feststellbar waren. Abb. 1, Seite 36.

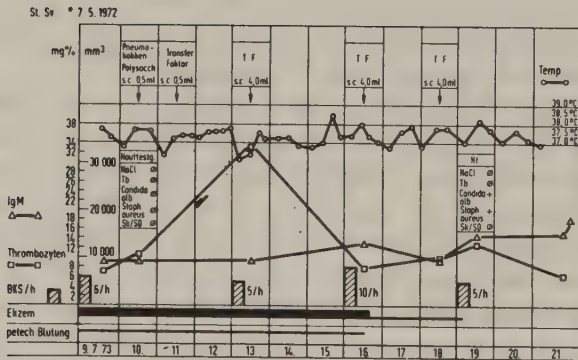


Abb.: Klinischer Verlauf eines Patienten mit WISKOTT-ALDRICH-SYNDROM nach Gabe von Transfer-Faktor.
(Tympner, Neuhaus 1976, Immunmangel bei Kindern, Urban und Schwarzenberg, München)

In wiederholten Haut-, Rachen-, Ohr- und Analabstrichen konnten Sphärylokokken, Streptokokken der Gruppe A, E.coli-Keime, Klebsiellen, Proteus und auch vereinzelte Sprossspilze der Candida-Gruppe gefunden werden.

Die BKS war selten beschleunigt (höchster Wert 26 mm/h). Zeitweise bestand eine Eosinophilie und gelegentlich eine Granulozytopenie. Die Thrombozytenwerte lagen meist unter $10\,000\text{ mm}^3$. Bei den humoralen Funktionen fanden wir vorübergehend einen deutlichen Anstieg der Gammaglobulin-Fraktion auf 30,0 rel%. Die Serumanalyse mit der Immunelektrophorese ergab eine Paraproteinaemie vom Lambda-Ketten-Typ.

Antikörpertiter: Blutgruppe O Rh (CcDe). Isoagglutinine Anti A 1
1:1, Anti A 2 1:4, Anti B 1:4 ASE uner 200 I.E.
Antikörper gegen E.Coli (Mischantigen) 1:80
Proteus $\emptyset$
Pseudomonasaeruginosa $\emptyset$
Klebsiella 1:320
Staphylokokkus aureus (Mischantigen) $\emptyset$

KBR: Polio I, II, III $\emptyset$

Masern $\emptyset$

Röteln HAH $\emptyset$

Die Knochenmarksuntersuchung ergab einen Befund innerhalb der normalen Grenzen.

Bei der Prüfung der zellulären Funktionen bestand eine Anergie auf intrakutane Testungen. Bei wiederholten Prüfungen gab es keine Reaktionen auf Tuberkulin, Candida albicans, Staphylokokkus aureus, Streptokinase, Streptodornase. Alle Familienmitglieder zeigten mit den gleichen Testsubstanzen deutliche Reaktionen. Nach Transfer-Faktor-Gabe war einmal eine Reaktion auf Candida albicans und Staphylokokkus aureus nachweisbar. Bei Lymphozyten-Stimulation kam es nur zu einer ganz geringen Stimulation der Lymphozyten mit PHA und anderen spezifischen Antigenen. Bei den Familienangehörigen gab es normale Reaktionen.

D Ergebnisse

Die zusammenfassende Betrachtung von 126 Einzelfällen mit Immundefekten im Kindesalter ergibt unter Berücksichtigung von Normwerten, die bei 1173 klinisch gesunden Kindern und 30 Erwachsenen (Tab. 19, 20 und 21 S. 45, 46 und 47) ermittelt wurden, folgende Ergebnisse:

I. Klinische SYMPTOMATIK

- Rezidivierende Infektionen:
- a. des Magen-Darm-Traktes (chronische Gastroenteritis, Sooroesophagitis) ca. 80%
 - b. der Haut (Pyodermien, die durch Staphylokokken, Candida albicans hervorgerufen werden) ca. 45%
 - c. des HNO-Bereiches (Rhinitis, Otitis media) ca. 95%
 - d. der Luftwege (Bronchitis, Pneumonie, interstitielle Plasmazelluläre Pneumonie) ca. 50%
 - e. generalisierte Infektionen (Sepsis, Meningitis) bei ca. 4% (Tab. 16 S. 39)

II. LABORBEFUNDE

1. Blutbild:

- a. eine extreme Lymphopenie mit absoluten Werten unter 1500 mm^3 , ca. 17%
- b. gelegentliche Eosinophilie und das Fehlen von Plasmazellen (Differenzialblutbild) ca. 7%
- c. eine deutliche Anämie (rotes Blutbild) ca. 10% (Tab. S.)

2. IG-Konzentrationen:

Verminderte Gammaglobulin-Fraktion (elektrophoretische Serumanalysen) ca. 100% (Tab. 17 S. 39)

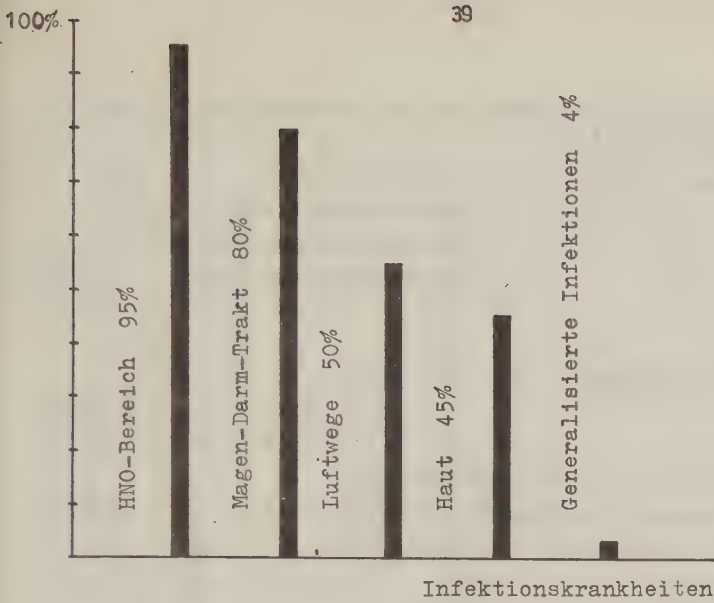


Tabelle: 16 Rezidivierende Infektionskrankheiten und ihre Häufigkeit bei den 126 Immundefizienzen, die von uns diagnostiziert und behandelt wurden.

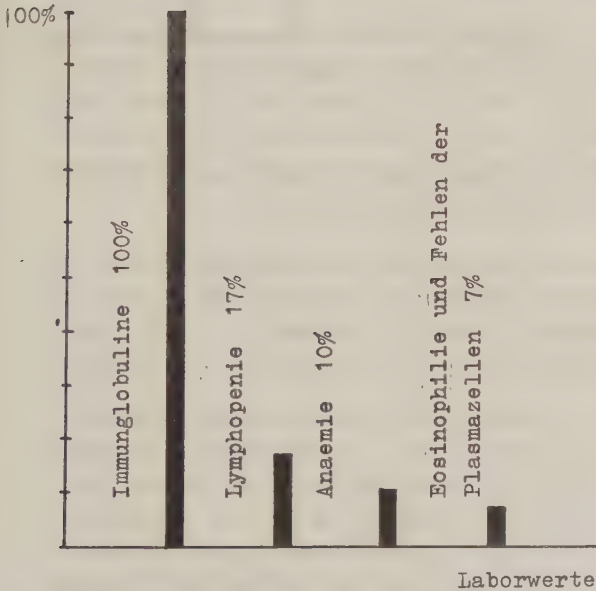


Tabelle: 17 Laborwerte und Häufigkeit des pathologischen Auftretens bei den 126 Immundefizienzen, die von uns

3. Zur Sicherung der Diagnose ist der Nachweis natürlicher Antikörper wichtig:

Zu bestimmen sind:

- a. Isoagglutinine
- b. Antistreptolysine
- c. AK-Titer gegen Bakterien
- d. AK-Titer gegen Viren

Prozentuale Aufteilung

	Kinder		%-Satz
	126	=	100 %
1. Transitorische protrahierte Hypogammaglobulinaemie (verzögerte Reifung)	79	=	62,8%
2. Defektdysproteinaemien im Immunglobulin-System	37	=	29,4%
3. Schwerer kombinierter (humoraler und zellulärer) Immundefizit	8	=	6,3%
4. Infantile geschlechtsgebundene Agammaglobulinaemie (Typ Bruton)	2	=	1,5%

(Tab. 18 S. 41)

Die häufigste Form der Immundefizienzen im Kindesalter (ungefähr 2/3 der Fälle) ist die "GUTARTIGE" TRANSITORISCHE HYPOGAMMAGLOBULINAEMIE (S. 9). Bei 31 Kindern, die im Alter von 3-5 Jahren nachuntersucht wurden, fanden sich nur noch bei 4 Kindern niedrige Immunglobulinkonzentrationen. Die übrigen hatten die Reifungsverzögerung aufgeholt.

Wichtig ist differenzialdiagnostisch die Unterscheidung, ob es sich um eine verzögerte physiologische Reifung oder einen pathologischen Immundefizit handelt. Das kann mit Hilfe von wiederholten immunologischen Verlaufskontrollen geschehen.

Bei den verschiedenen DYSGAMMAGLOBULINAEMIE-TYPEN (I-VII), die 29,4% der Fälle ausmachen (S. 9), werden Knaben häufiger befallen als Mädchen (von 37 Patienten waren 25 Knaben und 12 Mädchen). Zur endgültigen Diagnose führen die Serumanalysen mit der Immunelektrophorese und immunochemische Präzipitationsmethoden, sowie Prüfungen der zellulären Immunität (Hauttest, Lymphozytenstimulation).

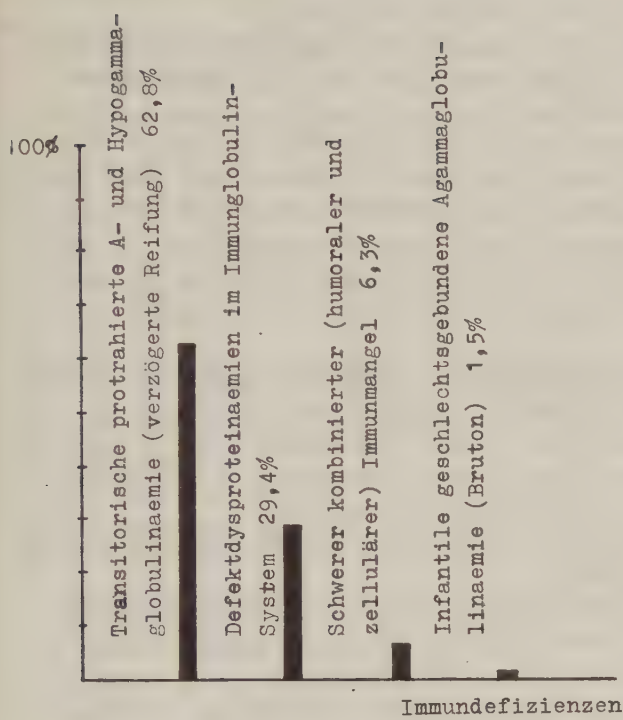


Tabelle: 18 Arten und Häufigkeit der 126 Immundefizienzen, die von uns diagnostiziert und behandelt wurden.

Die SCHWERE KOMBINIERTE (HUMORALE UND ZELLULÄRE) FORM der Immundefizienz kommt mit 6,3% selten vor ((S.9).

Die ersten klinischen Zeichen, die bei Säuglingen auf das Vorliegen einer Immundefizienz hinweisen (Tab.29) treten schon in den ersten Lebenswochen auf.

Von den 8 beobachteten Jungen sind 5 an Pneumozystis Carinii-Pneumonie gestorben (Fall 1,2,3,4 und 7, Seite), 1 Kind verstarb an Kreislaufversagen bei septischer Allgemeininfektion (Fall 5, Seite 29). Die übrigen 2 Patienten leben noch, einer davon (Fall 6, Seite 29) leidet an unklaren Infekten, der andere (Fall 8, Seite 29) hat ein WISKOTT-ALDRICH-SYNDROM.

Die GESCHLECHTSGEBUNDENE INFANTILE AGAMMAGLOBULINAEMIE (BRUTON), der eine Störung des humoralen Immunsystems (B-Zellsystem, Tab.3 ,S.5) zugrunde liegt, kommt viel seltener vor (1,5%) (S.9). Das entspricht bei dem Einzugsgebiet der Klinik einem Verhältnis von etwa 1 Fall auf 2-3 Mill. Einwohner.

Die Patienten, immer Knaben, sind nicht in der Lage ausreichend Immunglobuline zu bilden.

Die ersten schweren Krankheiten, wie rezidivierende polytope bakterielle Infektionen, pulmonale Infektionen und Pyodermien treten meistens nach Ablauf des 6. Lebensmonats auf. Nicht selten kommt es auch zu generalisierten Infektionen. Die Diagnose kann durch Serumanalysen gestellt werden. Im Serum sind die Immunglobuline bis auf Spuren vermindert. Es fehlt die Antikörperproduktion auch nach wiederholter Antigenstimulation durch Impfungen.

Schließlich das WISKOTT-ALDRICH-SYNDROM, das geschlechtsgebunden und rezessiv vererbt wird, ist gekennzeichnet durch ein im Kindesalter auftretendes Ekzem vom Typ der seborrhoischen Dermatitis, Blutungsneigung infolge einer Thrombozytopenie (meist unter $10\,000\text{mm}^3$) und besondere Infektanfälligkeit aufgrund eines Immundefektes.

Das W-A-S ist eine Form der Immundefizienz mit zellulärem und humoralem Defekt.

Neben der bekannten Thrombozytopenie, dem Fehlen der Isoagglutinine besteht eine leichte Dysgammaglobulinaemie mit Verminderung der IgM-Globuline, einer Erhöhung der IgA-Globuline bei meist normaler IgG-Globuline im Serum.

E Diskussion

Jeder Arzt kann in Form einer ambulanten Vordiagnostik mit relativ hoher Sicherheit die Diagnose Immundefizienz stellen. Dazu sind im wesentlichen zwei Maßnahmen erforderlich.

I. Klinik: Rezidivierende bakterielle Infektionen, Beginn, Dauer, Rezidivhäufigkeit und Ort der Infektion.

Kinder mit angeborenen, kombinierten (humoralen und zellulären) Immundefekten fallen bereits in den ersten Lebenswochen klinisch auf. Bei der geschlechtsgebunden infantilen Agammaglobulinaemie treten die ersten klinischen Symptome am 3. bis 6. Lebensmonat auf. Aus dem Zeitpunkt des Auftretens der ersten Krankheitszeichen, die auf einen Immundefekt hinweisen, können prognostische Schlüsse gezogen werden.

Ganz allgemein gilt, je später die ersten Symptome auftreten, desto günstiger sind die prognostischen Aussichten.

In der Literatur (2,3,7,18,35,42,43) wird darauf hingewiesen, daß in Fällen von Immundefizienzen Infektionskrankheiten gehäuft auftreten. Unsere klinischen Ergebnisse bestätigen dies.

- II. Labor:
- 1) Blutbild: Lymphopenie, Neutropenie, Anaemie, gelegentliche Eosinophilie und das Fehlen der Plasmazellen
 - 2) Elektrophoretische Serumanalysen: Immunglobulinkonzentrationen im Serum sind niedrig oder fehlen ganz
 - 3) Nachweis von natürlichen Antikörpern: Isoagglutinine, Antistreptolysine, AK-Titer gegen Bakterien, AK-Titer gegen Viren
 - 4) Röntgen und Pathohistologie

Unsere Laborergebnisse decken sich mit den Angaben in der Literatur (7,21,35,42,43).

Wenn man diese Arbeit von der statistischen Seite betrachtet, stellt man fest, daß in dem Beobachtungszeitraum von 1968-1972 von den Patienten, die in unserer Klinik behandelt wurden, etwa 0,7% an einem Immundefekt litten.

Das Verhältnis Knaben zu Mädchen war ungefähr 3:1.

Bei der Mehrzahl der Fälle (92,2%) handelte es sich um leichte Formen: 62,8% transitorische protrahierte Hypogammaglobulinaemien
29,4% Defektdysproteinaemien (über das 2. Lebensjahr hinaus)

Die etwas komplizierter verlaufenden Agammaglobulinaemien vom Typ BRUTON machen 1,5% aus.

Die schwere kombinierte Form mit der schlechtesten Prognose machte 6,3% der Fälle aus.

Genaue statistische Erhebungen über die Häufigkeit von Immundefizienzen liegen kaum vor. Die Beurteilung dieses Zahlenmaterials soll ein weiterer bescheidener Versuch sein, die Häufigkeit größenordnungsmäßig zu erfassen.

Immunglobulin-Serumkonzentrationen (mg/100 ml)

Alter	IgG	IgM	IgA
Nabelv.	1400 ($\pm$ 200)	12,4 ($\pm$ 3,2)	1,0 ($\pm$ 1,0)
Neugeb.	1000 ($\pm$ 200)	16,5 ($\pm$ 5,4)	1,0 ($\pm$ 1,0)
Monate			
1 - 3	430 ($\pm$ 120)	44,0 ($\pm$ 20,0)	17,0 ($\pm$ 10,0)
4 - 6	425 ($\pm$ 180)	48,0 ($\pm$ 17,0)	28,0 ($\pm$ 18,0)
7 - 12	660 ($\pm$ 220)	60,0 ($\pm$ 21,0)	40,0 ($\pm$ 18,0)
13 - 24	770 ($\pm$ 200)	60,0 ($\pm$ 23,0)	56,0 ($\pm$ 20,0)
Jahre			
3 - 4	890 ($\pm$ 180)	72,0 ($\pm$ 16,0)	71,0 ($\pm$ 37,0)
5 - 6	930 ($\pm$ 230)	86,0 ($\pm$ 22,0)	93,0 ($\pm$ 27,0)
7 - 8	930 ($\pm$ 250)	73,0 ($\pm$ 14,0)	124,0 ($\pm$ 45,0)
9 - 11	1125 ($\pm$ 230)	79,0 ($\pm$ 20,0)	131,0 ($\pm$ 60,0)
12 - 16	1100 ($\pm$ 200)	82,0 ($\pm$ 20,0)	148,0 ($\pm$ 63,0)
Erwachsene	1160 ($\pm$ 300)	99,0 ($\pm$ 27,0)	140,0 ($\pm$ 27,0)

Tab. 19 Die Werte wurden nach Untersuchungen von 837 klinisch gesunden Kindern und 30 Erwachsenen ermittelt.

K.D. Tympner und K. Jordanidis

Alter	Gesamteiweiß (GE) g%	Fraktionen der Serumelektrophorese (rel%)				
		Albu.	alpha 1	alpha 2	beta	Gam- ma
Neugebor.	<u>5,90</u> ± 1,50	<u>64,0</u> ± 4,0	<u>3,30</u> ± 0,60	<u>9,0</u> ± 1,70	<u>10,20</u> ± 1,40	<u>15,50</u> ± 4,50
Säuglinge	<u>6,30</u> ± 0,90	<u>65,40</u> ± 3,20	<u>3,70</u> ± 0,90	<u>10,80</u> ± 1,40	<u>11,70</u> ± 1,50	<u>9,50</u> ± 2,50
Kinder ab 2. Lebensj.	<u>7,20</u> ± 0,70	<u>61,30</u> ± 3,50	<u>3,50</u> ± 0,70	<u>10,20</u> ± 1,60	<u>10,70</u> ± 1,30	<u>14,40</u> ± 2,50

Tab.: 20

Normalwerte der Gesamteiweißkonzentration
und der Fraktionen der Serumelektrophorese
von 336 Kindern.

(Zusammengestellt von K.-D. Tympner
und
K. Jordanidis)

IgM und IgA Serumkonzentrationen (mg/100 ml)
bei gesunden Neugeborenen

Alter	IgM	±	↑ ↓ Wert	IgA	±	↑ ↓ Wert
1. Tag	<u>16</u> ,5	5,4	24,0 6,0	<u>0</u> ,7	1,0	2,5 0,0
2. Tag	<u>18</u> ,0	6,0	23,0 8,0	<u>0</u> ,8	0,9	2,0 0,0
3. Tag	<u>21</u> ,4	7,6	37,0 6,0	<u>0</u> ,7	1,0	2,0 0,0
4. Tag	<u>21</u> ,6	8,2	39,0 6,0	<u>0</u> ,95	1,2	2,6 0,0
5. Tag	<u>23</u> ,3	7,4	36,5 7,0	<u>0</u> ,3	0,7	2,0 0,0
6. Tag	<u>25</u> ,3	7,8	43,0 12,5	<u>0</u> ,0	-	-
7. Tag	<u>30</u> ,4	7,2	44,0 23,0	<u>2</u> ,4	1,5	3,2 0,0
2. Wo.	<u>45</u> ,9	18,8	102,5 18,5	<u>6</u> ,0	3,5	12,3 0,0
3. Wo.	<u>49</u> ,3	21,1	80,5 27,0	<u>3</u> ,1	3,5	13,0 4,5
4. Wo.	<u>44</u> ,6	17,9	94,3 15,0	<u>9</u> ,7	5,0	22,5 0,0

Tab. 21 Verlaufsbestimmungen von 53 gesunden
 neugeborenen Kindern
 (K.-D. Tymmer 1971)

F. Literatur

1. ALDRICH R.A., STEIMBERG A.G. und CAMPBELL D.C.:
Redigree demonstranting a sex-linked recessive
condition characterized by draining ears,
exzematoïd dermatitis, and bloody diarrhea
Pediatrics 13, 133 (1954)
2. BARANDUN S., COTTIER H., HÄSSIG A., RIVA G.:
Das Antikörpermangelsyndrom
Verlag Benno Schwabe, Basel/Stuttgart 1960
3. BARANDUN, STAMPFLI, SPENGLER, RIVA:
Die Klinik des AMS
Helv. med. Acta 26 1959 S.163,203
4. BARANDUN S.:
Die Gammaglobulintherapie
Verlag S. Karger, Basel 1964
5. BEHRING E.:
Die Blutserumtherapie
Leipzig, Thieme (1892)
6. BELLANTI J.A.:
Role of lakal IgA-Immunglobulin in immunity.
Amer J.Dis.Child. 115 (1968) 239
7. BRUTON O.C.:
Agammaglobulinaemia
Pediatrics 9 (1952) 722
8. CASSIMOS C., ANASTASEA - VLAHOU G., KATTAMIS G. und
KANAVAKIS E.:
Aldrich's syndrome (thrombocytopenia,
eczema and recurrent infections)
Amer. J. Dis. Child. 100, 914-(1960)
9. CUMMINS L., SEARER W., LEVENSON S., GEPPERT L.:
Aldrich syndrome in twins
Amer.J.Dis.Child. 98, 579 (1959)

10. DEICHER H.:
Erworbene Antikörpermangelsyndrome
Med. Welt, 23. Heft 36 1972
11. FLEKOVA M.:
Das Wiskott-Aldrich-Syndrom
Mscr. Kinderheilk. 112, 299 (1964)
12. FRANKE F.:
Zur Praxis der Immunglobulinanwendung
Therapie der Gegenwart 111 (1972) 2,75
13. GELZER J., GASSER C.:
Wiskott-Aldrich-Syndrom
Helv. paediat. Acta 16.17 (1961)
14. GITLIN D.:
Differenzierung und Reifung der einzelnen
Immunmechanismen
Acta paed.Scand. Supplem. 172, 1967
15. GRABAR P., WILLIAMS C.A.:
Méthode immunoelectrophoretique d'analyse
de melanges de Substances antigeniques
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 17 (1955) 67
16. GUGLER E., IMAHORN W. und WYSS M.:
Immunologische Untersuchungen beim
Wiskott-Aldrich-Syndrom
Schweiz.Ges.Pädiatr., Freiburg 1965
17. HANIKA M., HANICKA Z.
Zur Frage des Auftretens des AMS
Wien, Klin. Wschr. 76 1964 837
18. HITZIG W.H. und SCHWENK H.U.:
Die gelben Hefte XIII (1973)
19. HITZIG W.H., BARANDUN S., COTTIER H.:
Die Schweizerische Form der Agammaglobulinaemie
Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheil-
kunde

20. HUNTLEY C.C., DESS S.C.:
Eczema associated with thrombozytopenic
purpura and purulent otitis media
Pediatrics 19, 351 (1957)
21. KELLER H.M. und BARNDUN S.:
Die haematologischen Befunde beim Anti-
körpermangelsyndrom
Helv. med. Acta 26 Fasc. 3/4 (1959)
22. KELLER W. und WISKOTT A.:
Lehrbuch der Kinderheilkunde
Georg Thieme Verlag, 2. Aufl.
23. LOSPALLUTO J., MILLER W., DORNWARD B. und FINK C.W.:
The formation of macroglobulin antibodies;
I. Studies in adult humans.
J.clin. Invest. 41, 1415 (1962)
24. MARGET W.:
Zur Frage der Therapie und Prophylaxe schwerer
Infektionen im Neugeborenenalter
Dtsch.med.Wschr. 92 (1967) 1848
25. MARTIN DU PAN G.J., SCHEIDEGGER J., WENGER R.,
KOECHLI B., ROUX J.:
Das Verhalten der intramuskulär, intravenös
und per os verabreichten Gammaglobuline
Blut 5, 1959, 104
26. MIDULLA M.:
Ulteriore contributo allo studio della
sindrome di Wiskott-Aldrich
XIX Congr. Soc.ital. Ematol., Pavia 1963
27. MILLS S.D., WINKELMANN R.K.:
Eczema, thrombocytopenic purpura and recurring
infections
Arch.Derm.Syph. (Chic.) 79, 132 (1959)
28. NEJEDLA Z.:
Über den Einfluß wiederholter Gaben von
Gamma-globulin auf die Immunkörperbildung
bei Säuglingen
Mtschr. f. Kinderheilk. 115, 1967, 5

29. OEHME J. und GUTZEIT D.:
 Die Abwehrmechanismen des Menschen und ihr
 Zusammenwirken.
 Aus der Kinderklinik der Stadt Braunschweig
 Deutsches Ärztebl. Heft 6 vom 7. Febr. 1974
 Heft 9 vom 28. Febr. 1974

30. PALMGREN B. und LINDBERG T.:
 Immunological studies in Wiskott-Aldrich-
 Syndrome.
 Acta paediat. 52 (Suppl. 146) 116 (1963)

31. PIERSON M., LASCOMBES G. und MANCIAUX M.:
 Syndrome d'Aldrich
 Ann. Pediat. 36,2630 (1960)

32. ROOT A.W. und SPEICHER C.E.:
 The triad thrombocytopenia, eczema and recurrent
 infections (Wiskott-Aldrich-syndrome)
 associated with milk antibodies, giant cell
 pneumonia and cytomegalic inclusion disease
 Pediatrics 31,444 (1963)

33. ROSEN F.S. und JANEWAY C.A.:
 The gammaglobulins
 III The antibody deficiency syndromes
 New Engl. J.Med. 275 (1966)709

34. SCHULTZE H.E. und SCHWICK G.:
 --Über neue Möglichkeiten intravenöser Gamma-
 globulin-Applikation
 Dtsch. med. Wschr. 87 (1962) 1643

35. SCHWENK H.U. und HITZIG W.H.:
 Immunmangelkrankheiten im Kindesalter
 Die gelben Hefte, 1 (1973) Behringwerke

36. SCHWICK H.G. u.a.:
 Prophylaxe und Therapie mit Human-
 Immunglobulinen
 Mon. Kurse f. ärztl. Fortbild. 3 (1969) 164

37. SPIESS H. und STEHR K.:
Indikation und Anwendung von Gammaglobulinen
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 282
38. STAMPFLI K., SPENGLER G.A. und BARANDUN S.:
Die Therapie bakterieller Infektionen mit
Gammaglobulin-Präparaten
Helv. med. Acta 26 (1959, Fasc. 2-4) 424
39. STEFFEN G.:
Allgemeine und experimentelle Immunologie
und Immunopathologie
Stuttgart (1968) Thieme-Verlag
40. TYPNER K.D.:
Quantitative Bestimmungen der Immunglobuline
(IgA und IgM) im Serum neugeborener Kinder
nach passiver Zufuhr.
Mschr. Kinderheilk. 117 (1969) 601
41. TYPNER K.D.:
Zur Therapie mit IgG, IgM und IgA im Kindesalter
Mschr. Kinderheilk. 118 (1970) 330
42. TYPNER K.D.:
Das Antikörpermangelsyndrom im Kindesalter
und seine Behandlung
Münchener med. Wschr. 48 (1967) 2528-2534
43. TYPNER K.D. u.a.:
Immunologische Untersuchungen beim Wiskott-
Aldrich-Syndrom
Münchener med. Wschr. 110 (1968) 517
44. TYPNER K.D.:
Die Bedeutung der Immunglobuline (IgM, IgA)
für die Diagnose und Therapie in der
Kinderheilkunde
Habilitationsschrift, Universität München (1972)

45. TYMPNER K.D., STRAUCH L., MARGET W. und PATAT I.:
 Vergleichende quantitative Bestimmungen der
 Immunglobuline IgA, IgG, IgM in Seren von Kindern
 mit Antikörpermangelsyndrom
 Mschr. f. Kinderheilk. 117 (1969)
46. UNGARI S., AIUTI F. und JACAVACCI G.:
 Immunologische Aspekte des Wiskott-Aldrich-
 Syndroms
 Helv.paediat. Acta 21,351 (1966)
47. VESTERMARK B. und VESTERMARK S.:
 Familial sex - linked thrombocytopenia
 Acta paediat. (Uppsala) 53,365 (1964)
48. WEINTRAUB H.D. und WILSON W.J.:
 Pneumocistis Carini pneumonia in
 Wiskott-Aldrich syndrome
 Amer. J. Dis. Child. 108,198 (1964)
49. WISKOTT A.:
 Familiärer angeborener Morbus Werlhofii
 Mschr. Kinderheilk. 68, 212 (1937)
50. WOLFF J.A und BERTUCIO M.:
 A sex - linked genetic syndrome in a negro family
 manifested by thrombo - cytopenia, eczema,
 bloody diarrhea, recurrent infection, anaemia
 and epistaxis
 Amer. J. Dis. Child. 93,74 (1957)

51. GRASMANN W., K. HANNIG:
Ein quantitatives Verfahren zur Analyse
der Serumproteine durch Papierelektrophorese.
Z. f. physiol. Chemie, 1952, 290.
52. GRASMANN W., K. HANNIG:
Beiträge zur Methodik der papierelektro-
phoretischen Serumanalyse.
Klin. Wschr. 32, 838.
53. E. KÖHL:
Immunelektrophoretische Serumanalysen
bei 1 000 Kindern.
Diss. München 1974
54. LAUREL C. B.:
Quantitative Estimation of Proteins by
Elektrophoresis in Agarose Gel Containing
Antibodies.
Analyt. Biochem. 15, 1966, 45.
55. MANCINI G., A.O. CARBONARA and I.F. HEREMANS:
Immunochemical Quantitation of Antigens by
Single Radial Immundiffusion.
Immunochem. 2, 1965, 235
56. SCHEIDEGGER I.I.:
Une microméthode de l'immunoélectrophorèse.
Int. Arch. Allergy 7, 1955, 103.

G Lebenslauf

Am 8.11.1944 wurde ich als Sohn des Schreiners Ioannis Jordanidis und seiner Ehefrau Eleni, geborene Kumusidu, in Kavalla/Griechenland geboren.

Ich besuchte 6 Jahre die Volksschule und 6 Jahre das Knabengymnasium in Kavalla. 1965 bestand ich das Abitur in Kavalla.

Von 1965 bis 1967 mußte ich meinen Militärdienst ableisten. Seit Dezember 1967 bin ich in Deutschland. Hier habe ich zuerst 2 Deutschsprachkurse mit erfolgreicher Abschlußprüfung besucht.

Nach zweisemestrigem Besuch des Studienkollegs bei den wissenschaftlichen Hochschulen Münnhen, habe ich die Zulassung zum Medizinstudium bekommen.

Das Studium begann ich im Sommersemester 1969 an der Universität München und legte im Juli 1975 mein Staatsexamen, wiederum in München, ab.

Vom 1.11.1975 bis 31.7.1976 Medizinalassistenten-Zeit im Krankenhaus Weißenburg/Bay.

Vom 1.9.1976 bis 30.11.1976 Medizinalassistenten-Zeit in der Kinderklinik Wuppertal-Barmen.

Seit dem 1.12.1976 arbeite ich als Assistenzarzt in der letztgenannten Klinik.

